

Экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: классификация и современные способы коррекции

Д.И.Малин, В.В.Козырев, Р.С.Равилов

*Московский НИИ психиатрии Минздрава РФ, клиническая психиатрическая больница №1
им. Н.А.Алексеева*

Нейролептики, или антипсихотические средства, составляют одну из главных групп современных психотропных средств и занимают центральное место в клинической психофармакологии. К нейролептическим средствам относятся препараты различных химических групп, обладающие рядом общих психофармакологических свойств. Эти свойства были наиболее полно сформулированы J.Delay и P.Deniker (1961): 1) *психолептическое действие без снотворного эффекта*; 2) *купирующее действие в отношении различных видов возбуждения, включая и маниакальное*; 3) *редуцирующее влияние на некоторые острые, хронические и экспериментальные психозы*; 4) *способность вызывать характерные неврологические и вегетативные нарушения*; 5) *преобладающее воздействие на подкорковые структуры ЦНС*. Позднее A.Carlsson и соавт. (1963–1987) показали, что особенности клинического действия нейролептиков обусловлены их общими нейрохимическими свойствами, заключающимися в способности избирательно блокировать дофаминовые D₂-рецепторы различных отделов мозга (стриатум, прилежащее ядро, кора мозга) с подавлением центральной дофаминергической передачи и развивающимся компенсаторно увеличением скорости биосинтеза и метаболизма дофамина в соответствующих структурах мозга. Развитие побочных неврологических эффектов классических нейролептиков связано с блокадой дофаминовых D₂-рецепторов в нигростриальной системе мозга. Главным отличием нейролептиков нового поколения (рисполепт, зипрекса и др.) является то, что они не вызывают или почти не вызывают экстрапирамидных побочных эффектов. Это свойство определяется спектром их нейрохимической активности. Атипичные нейролептики обладают избирательностью действия по отношению к мезолимбической и мезокортикальной дофаминергической системе мозга и менее выраженным влиянием на нигростриальную систему. Кроме того, атипичные нейролептики помимо блокады дофаминовых рецепторов одновременно блокируют 5HT₂-серотониновые рецепторы. Взаимоотношения между блокадой дофаминовых и серотониновых рецепторов отводится важная роль в механизме действия атипичных нейролептиков (R.Baldessarini, 1987; H.Meltzer, 1989; F.Bamaster и соавт., 1997). Установлено, что блокада 5HT₂-серотониновых рецепторов приводит к компенсаторному повышению концентрации дофамина в нигростриальной системе и тем самым уменьшает выраженность экстрапирамидных побочных эффектов, обусловленных дофаминблокирующей активностью этих нейролептиков (C.Saller и соавт., 1990). В соответствии с американской классификацией DSM-IV все экстрапирамидные двигательные расстройства, связанные с приемом нейролептиков, можно разделить на **паркинсонизм, острую дистонию, острую акатизию и поздние дискинезии**. Критерии диагностики

экстрапирамидных нейролептических расстройств по DSM-IV представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Критерии диагностики паркинсонизма, вызванного приемом нейролептиков, по DSM-IV

А. Наличие одного или нескольких симптомов, появляющихся на фоне нейролептической терапии:

1) тремор (конечностей, головы, языка)

2) мышечная ригидность с пластическим повышением мышечного тонуса и симптомом "зубчатого колеса"

3) акинезия

В. Симптомы группы А появляются в течение первых нескольких недель с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы ранее принимаемых нейролептиков и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров

С. Симптомы группы А не должны быть обусловлены психическим заболеванием (кататония, негативные симптомы шизофрении, двигательная

заторможенность при большом депрессивном эпизоде и др.)

Д. Симптомы группы А не должны быть обусловлены другими препаратами, неврологическим или соматическим заболеванием (болезнь Паркинсона, болезнь Вилсона и др.)

Критерии диагностики острой дистонии (острой дискинезии), вызванной приемом нейролептиков, по DSM-IV

А. Наличие одного или нескольких симптомов, появляющихся на фоне нейролептической терапии:

1) неправильное положение головы и шеи по отношению к туловищу (ретроколлис, тортиколлис)

2) спазмы жевательных мышц (тризм, зевание, гримасничанье)

3) нарушение глотания (дисфагия), речи или дыхания (ларинго-фарингеальные спазмы, дисфония)

4) смазанная и затрудненная речь, обусловленная гипертонусом или увеличением языка (дизартрия, макроглоссия)

5) высовывание языка

6) спазмы глазодвигательных мышц (окулогирные кризы)

В. Симптомы группы А развиваются в течение первых 7 дней с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы ранее принимаемых нейролептиков и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров

С. Симптомы группы А не должны быть обусловлены психическим заболеванием (например, кататоническая форма шизофрении)

Д. Симптомы группы А не должны быть обусловлены другими препаратами, неврологическим или соматическим заболеванием

Критерии диагностики острой акатизии, вызванной приемом нейролептиков по DSM-IV

А. Появление субъективных жалоб на беспокойство после назначения нейролептиков

В. Наличие одного из следующих симптомов:

1) суетливость, раскачивание

2) перетоптывание с ноги на ногу

3) постоянное хождение, чтобы облегчить беспокойство

4) невозможность сидеть или стоять спокойно в течение нескольких минут

С. Симптомы группы А и В появляются в течение первых 4 нед с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы нейролептиков и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров

Д. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены психическим заболеванием (психомоторным возбуждением при шизофрении, ажитированной депрессией, манией, синдромом гиперактивности и другими состояниями)

Е. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены другими препаратами, неврологическим или соматическим заболеванием

Критерии диагностики нейролептической поздней дискинезии по DSM-IV

А. Непроизвольные движения языка, челюсти, туловища, конечностей, возникающие в связи с назначением нейролептиков

В. Непроизвольные движения наблюдаются на протяжении не менее чем 4 нед и характеризуются следующими проявлениями:

1) хореоформные движения

2) атетодные движения

3) ритмические движения (стереотипии)

С. Симптомы группы А и В возникают в процессе нейролептической терапии или в течение 4 нед после отмены обычных и 8 нед после отмены депонейролептиков

Д. Длительность лечения нейролептиками должна составлять не менее 3 мес (1 мес, если возраст больного 60 лет и старше)

Е. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены неврологическим или каким-либо общесоматическим заболеванием (хореей Гентингтона, болезнью Вилсона, хореей Сиденгама и другими заболеваниями), а также назначением других препаратов (L-допа, бромкриптин)
 Ф. Симптомы группы А и В не должны являться проявлением острой нейролептической дистонии (острой дискинезии)

Разные нейролептики обладают разной экстрапирамидной активностью. Установлено, что способность классических нейролептиков вызывать экстрапирамидные расстройства возрастает с известной закономерностью от алифатических к пиперазиновым производным фенотиазина и к бутирофенонам. При этом изменяется характер побочных экстрапирамидных эффектов – от преобладающего акинето-ригидного синдрома к гиперкинетическому и дискинетическому синдрому (Г.Я.Авруцкий, И.Я.Гурович, В.В.Громова, 1974). **Атипичные нейролептики обладают дозозависимым эффектом в плане влияния на развитие экстрапирамидных расстройств.** В среднетерапевтических дозах rispolept и ziprekса вызывают появление экстрапирамидных симптомов с той же частотой, что и плацебо. По мере увеличения дозировок (rispolept более 6 мг/сут и ziprekса более 10 мг/сут) частота развития экстрапирамидных побочных эффектов превышает плацебо, но значительно уступает галоперидолу (J.Peuskens, 1992; F.Muller-Spahn, 1992; D.Casey, 1997). Исключение, по нашим данным, могут представлять больные шизофренией с явлениями резидуальной церебральной органической недостаточности, у которых даже невысокие дозы препаратов могут вызывать появление экстрапирамидных расстройств.

Сравнительная характеристика экстрапирамидных побочных эффектов нейролептиков представлена в табл. 2.

Нейролептический паркинсонизм возникает более чем в 50% случаев при лечении классическими нейролептиками в течение первых недель с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы ранее принимаемых нейролептиков и характеризуется появлением общей скованности с характерной позой с согнутыми в локтях и приведенными к туловищу руками, тремором конечностей, акатизией и сопровождающимися их вегетативными нарушениями (сальностью лица, потливостью, себореей). Мышечный тонус повышен по пластическому типу с симптомом "зубчатого колеса". Могут наблюдаться различные гиперкинезы, которые не являются стойкими.

Лечение. Как правило, экстрапирамидная симптоматика редуцируется после назначения антипаркинсонических корректоров – циклодола, акинетона и др. (табл. 3). У больных с резидуальной церебральной органической недостаточностью экстрапирамидная симптоматика может приобретать затяжное течение – "затяжной экстрапирамидный синдром" по И.Я.Гуровичу (1971). В этих случаях назначают высокие дозы антипаркинсонических корректоров в сочетании с ноотропами, уменьшают дозу принимаемых нейролептиков, назначают препараты с минимальной экстрапирамидной активностью (см. табл. 2). Наши исследования показали, что при тяжелом, затяжном течении экстрапирамидного нейролептического синдрома эффективным является проведение экстракорпоральных методов детоксикации – **плазмафереза и гемосорбции.**
Таблица 2. Сравнительная характеристика экстрапирамидных побочных эффектов нейролептиков (по данным литературы и собственного опыта применения препаратов)

Препарат	Паркинсонизм	Гиперкинетические проявления(тремор, гиперкинезы, акатизия)	Дискинезии
		Алифатические производные фенотиазина	
Аминазин(хлорпромазин)	++	+	+
Пропазин (промазин)	+	+	+-
Тизерцин	+	+	-

(левомепромазин)			
Терален (алимемазин)	+	+	+/-
		Пиперазиновые производные фенотиазина	
Френолон (метофеназин)	+	+	+
Этаперазин (перфеназин)	++	+	+
Трифтазин (трифлуоперазин)	++	++	++
Мажептил (тиопроперазин)	++	+++	+++
Модитен (фторфеназин)	++	+++	++
Метеразин (прохлорперазин)	++	++	++
		Пиперединовые производные фенотиазина	
Сонапакс (тиоридазин)	+	+/-	+/-
Неулептил (перициазин)	++	+	+
Пипортил (пипотиазин)	++	++	++
		Производные бутирофенона	
Галоперидол	++	++	++
Триседил (трифлуперидол)	+++	+++	++
		Производные дифенилбутилпиперидина	
Орап (пимозид)*	+	++	+
Имап (флушпирелен)*	+	+	++
Семап (пенфлюридол)	+	++	+
		Производные дибензодиазепина	
Лепонекс (клозапин)**	+/-	+/-	-
Оланзапин (зипрекса)**	+/-	+	+/-
		Производные тиоксантена	
Хлорпротиксен (труксал)	+	-	-
Клопиксол (зуклопентиксол)	++	+	+
Флюанксол	++	+	+

(флупентиксол)			
Тиотиксен (наван)	++	++	++
		Замещенные бензамиды	
Эглонил (сульпирид)	+-	+	-
Топрал (сультоприд)	++	++	+
Тиаприд (тиапридал)	+	+	+
		Производные бензизоксазола	
Рисперидон (риспердал)**	+-	+	+-
<p>Примечание. Знаком (+) обозначена примерная выраженность эффекта при применении препарата в среднетерапевтических дозах; знаком (-) - отсутствие эффекта; * - в настоящее время препараты сняты с производства; ** - атипичные нейролептики практически не вызывают развития экстрапирамидных побочных эффектов и не приводят к существенному повышению пролактина в плазме крови, но могут вызывать увеличение массы тела и развитие отеков за счет гиперсекреции антидиуретического гормона.</p>			

Острые дистонии (или ранние дискинезии) возникают в 25–75% случаев в первые 7–10 дней с момента начала терапии классическими нейролептиками или повышения дозы ранее принимаемых препаратов и характеризуются внезапным появлением двигательных нарушений спастического тетаноформного характера. Моторные нарушения могут быть локальными и возникать в типичных областях, затрагивая изолированную группу мышц, или генерализованными, сопровождающимися общим моторным возбуждением с аффектами страха, тревоги, сужением сознания и вегетативными расстройствами (профузный пот, гиперсаливация, слезотечение, вазомоторные реакции и др.). При локальных дистониях возникают судороги языка, тризм, гиперкинезы мимической мускулатуры, спазмы взора (окулогирные кризы), кривошея, опистотонус, диспноэ и др. Описан также оральная синдром (Kulenkampff-Tarnow), который проявляется неожиданным тоническим сокращением мышц шеи, рта, высовыванием языка, нарушением фонации и дыхания. В некоторых случаях эти симптомы могут быть расценены как проявления эпилепсии или инфекционных заболеваний ЦНС (менингита, энцефалита и др.).

Лечение. При развитии локальных дистоний наиболее эффективным является внутримышечное или внутривенное введение акинетона в дозе 5 мг (Г.Я.Авруцкий, Д.И.Малин, 1994). При отсутствии препарата дистонические реакции можно купировать аминазином – 25–50 мг внутримышечно и 2 мл 20% раствора кофеина подкожно (Г.Я.Авруцкий, И.Я.Гурович, В.В.Громова, 1974). При генерализованных дистониях показано одновременное назначение аминазина или тизерцина в дозе до 50 мг внутримышечно и антипаркинсонических корректоров (акинетона 5 мг внутримышечно). Острые дистонии можно купировать назначением диазепама (реланиума) 20 мг внутривенно медленно или внутримышечно. Для предупреждения повторного развития дискинезий назначают антипаркинсонические корректоры или увеличивают их дозу.

Акатизия возникает в течение первых 4 нед с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы нейролептиков и характеризуется появлением жалоб на беспокойство, неусидчивость, потребность двигаться, менять положение тела. Больные становятся суетливыми, перетоптываются с ноги на ногу, вынуждены постоянно ходить, для того чтобы облегчить беспокойство, не могут сидеть или стоять на месте в течение нескольких минут. Акатизия может сочетаться с нейролептическим паркинсонизмом. Описаны также редкие "поздние" случаи акатизии, при которых не наблюдается быстрой реакции на назначение антипаркинсонических корректоров и уменьшение дозы нейролептиков. Эти случаи трудно отличить от поздних дискинезий (M.Munetz, C.Cornes, 1982).

Лечение. Антипаркинсонические корректоры циклодол, акинетон и др. Эффективно также назначение транквилизаторов – диазепам, клоназепам, феназепам в среднетерапевтических дозах.

Поздние дискинезии являются одними из наиболее тяжелых неврологических осложнений нейролептической терапии и развиваются у 20–30% больных, постоянно принимающих классические нейролептики. Частота развития поздних дискинезий у лиц молодого возраста, принимающих нейролептическую терапию в течение года, составляет 5%, у пожилых – 25–30%. При лечении атипичными нейролептиками (рисполепт, зипрекса) поздние дискинезии развиваются значительно реже. Так, согласно исследованиям P.Lemmens и соавт. (1999) при лечении рисполептом в течение года поздние дискинезии были отмечены у 0,23% больных.

По данным DSM-IV, двигательные нарушения при поздних дискинезиях должны сохраняться на протяжении более чем 4 нед после отмены нейролептической терапии. Они могут возникать на фоне длительного приема нейролептических средств или появляться в течение первых 4 нед после отмены обычных нейролептиков и 8 нед после отмены нейролептиков пролонгированного действия. Клиническая картина этого осложнения характеризуется постепенным развитием разнообразных гиперкинезов (оральных, атетоидных, хореоформных, торсионно-дистонических) с тенденцией к их генерализации. В других случаях гиперкинезы могут появляться после внезапного прекращения приема нейролептиков. Часто гиперкинезы усиливаются в перерывах между курсами терапии, в то время как другие экстрапирамидные расстройства подвергаются обратному развитию. Одновременно с неврологическими стойкие изменения возникают и в психической сфере. Их совокупность описана как проявления психофармакотоксической энцефалопатии (И.Я.Гурович, Э.П.Флейс, 1969). Они характеризуются пассивностью больных, повышенной психофизической истощаемостью, аффективной неустойчивостью, замедлением интеллектуальных процессов, назойливостью, а также явлениями "истеризации" психики с тенденцией к демонстративному усилению имеющихся дискинезий.

Лечение. При появлении первых признаков развития поздних дискинезий необходима отмена нейролептиков (при условии, что это позволяет сделать психическое состояние больного). В тех случаях, когда терапию прекратить нельзя, предпочтение следует отдавать атипичным нейролептикам (азалептину, рисполепту, зипрексе), при которых риск развития осложнения существенно ниже. Установлено, что в половине случаев поздние дискинезии проходят после прекращения приема препаратов. При этом после отмены нейролептиков дискинезии могут обостриться, а улучшение состояния во многих случаях наступает в течение нескольких месяцев (J.Kane, J.Smith, 1982). Для уменьшения дискинезий эффективным является применение антиоксиданта альфа-токоферола (витамина E). В связи с наличием у многих больных церебральной органической недостаточности в схему терапии должны включаться препараты нейрометаболического действия (ноотропил, пикамилон, пантогам, фенибут и др.), методы общеукрепляющей и физиотерапии. Рекомендуется также баклофен 15–30 мг в сутки, вальпроат натрия 400–600 мг в сутки. Если дискинезии не исчезают, то больным назначают нейролептики в невысоких дозах – сонапакс 50–150 мг/сут, лепонекс 50–100 мг/сут. Наиболее эффективным является применение тиапридала 200–600 мг/сут. Рекомендуется также прием бензодиазепинов – диазепам 10–30 мг/сут, клоназепам 2–6 мг/сут. Применение антипаркинсонических корректоров с центральной холинолитической активностью при хроническом экстрапирамидном нейролептическом синдроме оказывается малоэффективным. Некоторое уменьшение выраженности дискинезий можно добиться при применении акинетона, который, по нашему мнению, по сравнению с другими антипаркинсоническими препаратами более эффективно действует на гиперкинетические проявления. Кроме того, наличие ампулированной формы позволяет использовать акинетон для парентерального – внутримышечного и внутривенного капельного введения, что усиливает терапевтический эффект (Г.Я.Авруцкий, Д.И.Малин, 1994). Некоторые авторы отмечают возможность усиления дискинезий при применении антихолинергических корректоров (T.Friis, J.Gerlach, 1983; W.Greil и соавт., 1984). Наши

исследования показали, что антихолинергические корректоры оказывают положительный эффект, если одновременно с дискинезиями наблюдаются явления паркинсонизма в виде амиостатического симптомокомплекса с пластическим повышением мышечного тонуса.

Предполагается, что развитие дискинезий связано с гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов. Не исключено, что в этот процесс могут вовлекаться аутоиммунные механизмы. В последнее время было установлено, что аутоиммунный процесс может затрагивать непосредственно структуры дофаминовой системы на уровне дофаминовых рецепторов с образованием антирецепторных антител со стимулирующим и блокирующим действием (Г.И.Коляскина, Т.П.Секирина, 1990). С этих позиций теоретически оправданным может быть применение методов экстракорпоральной детоксикации, оказывающих детоксикационное и иммунокорригирующее действие. Результаты собственных исследований показали, что после проведения плазмафереза и гемосорбции одновременно с уменьшением двигательных нарушений наблюдается улучшение психического и общего физического состояния – уменьшение вялости, апатии, повышение активности, улучшение сна, аппетита. Таким образом, вместе с экстрапирамидной симптоматикой редукции подвергаются и проявления психоорганического синдрома.

Таблица 3. Лечение экстрапирамидных побочных эффектов нейролептиков

Побочный эффект	Лечение
Паркинсонизм	Назначение антихолинергических корректоров: циклодол 2-18 мг/с акинетон 2-24 мг/с тремблекс 0,25-0,5 (2-4 мл) внутримышечно бензотропин 3-9 мг/с
Острая дистония	Акинетон 5-10 мг/с внутримышечно, внутривенно Реланиум 10-20 мг внутримышечно, внутривенно При отсутствии акинетона аминазин 25-50 мг внутримышечно + 2 мл 20% раствора кофеина подкожно С целью профилактики увеличивают суточную дозу корректоров
Акатизия	Антихолинергические корректоры Транквилизаторы - диазепам, клоназепам, феназепам в среднетерапевтических дозах.
Поздние дискинезии	Невысокие дозы некоторых нейролептиков: сонапакс 50-150 мг/с; лепонекс 50-100 мг/с

Злокачественный
нейролептический синдром

Наиболее эффективен
тиаприд 200-600 мг/с
Транквилизаторы -
клоназепам 2-6 мг/с;
дiazепам 20-30 мг/с
В некоторых случаях
эффективен акинетон
Витамин Е
Ноотропы
Экстракорпоральные методы
детоксикации
(плазмаферез, гемосорбция)
Отмена нейролептиков
Назначение интенсивной
инфузионной
терапии (от 2,5 до 6 л в
сутки)
Ноотропы
Бромкриптин 7,5-15 мг/с
Дантролен 100 мг/с
Плазмаферез, гемосорбция

Профилактика осложнения должна строиться на основе учета факторов риска. Установлено, что поздние дискинезии возникают наиболее часто при следующих предрасполагающих факторах: 1) наличие церебральной органической недостаточности; 2) пожилой возраст; 3) длительность применения высоких доз нейролептиков, особенно пиперазиновых производных фенотиазина и бутирофенонов; 4) склонность к развитию массивной экстрапирамидной симптоматики с преобладанием затяжных гиперкинезов. При наличии указанных факторов, особенно при их сочетании, терапию следует проводить с особой осторожностью, учитывая возможности возникновения осложнения (Г.Я.Авруцкий, И.Я.Гурович, В.В.Громова, 1974).

Литература:

1. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. *Фармакотерапия психических заболеваний*. М.: Медицина, 1974; 470.
2. Авруцкий Г.Я., Малин Д.И. *Социальная и клин. психиатрия*. 1994; 2: 70-5.
3. Baldessarini R. *Amer J Med* 1987; 83: 95-103.
4. Bymaster F, Rasmussen K, Calligaro D. et al. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl. 10): 28-36.
5. Carlsson A, Lindquist M. *Act Pharmacol* 1963; 20: 140-4.
6. Casey D. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl. 10): 55-62.
7. Delay J, Deniker P. *Methodes chimiotherapeutiques en Psychiatrie*. 1961; Paris: Masson, 1961, 496 p.
8. Friis T, Gerlach J. *Acta psychiatr Scand* 1983; 67: 178-87.
9. Greil W, Haag H, Rosznagl G, Ruther E. *Brit J Psychiat* 1984; 145: 304-10.
10. Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 97: 1-11.
11. Kane J, Smith J. *Archives General Psychiatry* 1982; 39: 473-81.
12. Meltzer H. *Psychopharmacology* 1989; 99: 18-27.
13. Muller-Spahu F. and the International Risperidone Research Group. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15 (Suppl. 1): 90A.
14. Peuskens J. *Janssen Clinical Research Report RIS-INT-2*. (March 1992).
15. Saller C, Czupryna M, Salama A. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 1162.